کاربرد نرم‌افزارهایAutoDock وPyRxدرمطالعات داکینگ مولکولی

یلدا نامجو

دانشجوی رشته زیست‌شناسی سلولی و مولکولی , دانشگاه آزاداسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران

Yalda.namjoo1382.com@gmail.com

چکیده

داکینگ مولکولی به عنوان یکی از روش‌های مهم در طراحی داروی مبتنی بر ساختار، امکان پیش‌بینی تعامل بین لیگاندها و پروتئین‌ها را فراهم می‌کند و به توسعه ترکیبات دارویی جدید کمک می‌کند. نرم‌افزار AutoDock، مجموعه‌ای از برنامه‌های متن‌باز خط فرمان، قابلیت پیش‌بینی اتصال لیگاندهای انعطاف‌پذیر به پروتئین‌ها و DNAرا با استفاده از الگوریتم‌های ژنتیکی و ارزیابی انرژی فراهم می‌کند و در تحقیقات داکینگ مولکولی کاربرد گسترده‌ای دارد. در مقابل، PyRxیک نرم‌افزار با رابط گرافیکی آسان است که امکان غربالگری مجازی ترکیبات کوچک بر روی اهداف ماکرومولکولی را فراهم می‌کند و کاربران را در تمام مراحل از آماده‌سازی داده‌ها تا تحلیل نتایج همراهی می‌کند. این نرم‌افزار دارای امکاناتی مانند موتور تجسم قوی و مدیریت داده‌های شیمیایی است که طراحی داروی رایانه‌ای را تسهیل می‌کند. مقایسه دو نرم‌افزار نشان می‌دهد که AutoDockمناسب کاربران با تجربه و نیاز به تنظیمات دقیق است، در حالی که PyRx برای کاربرد آسان و تحلیل سریع‌تر مناسب‌تر است. داکینگ مولکولی با استفاده از این ابزارها، پایه‌ای برای طراحی منطقی دارو و شناسایی لیگاندهای با اتصال قوی فراهم می‌کند .

کلمات کلیدی : داکینگ مولکولی , PyRx، AutoDock , طراحی دارو , لیگاند , غربالگری مجازی

مقدمه

در کشف داروهای مدرن، داکینگ مولکولی به عنوان یک روش رایج در طراحی دارو مبتنی بر ساختار، نقش مهمی در پیش‌بینی نحوه تعامل پروتئین‌ها با لیگاندها برای تشکیل کمپلکس‌های پایدار ایفا می‌کند. این روش ،بررسی جهت‌گیری لیگاند در محل اتصال به گیرنده پروتئین یا آنزیم و تخمین انرژی آزاد اتصال را ممکن می‌سازد.

داکینگ مولکولی علاوه بر پیش‌بینی حالت اتصال پروتئین-لیگاند، در تحلیل روابط فعالیت ساختاری ترکیبات جدید و درک برهمکنش هدف با لیگاندهای خاص نیز کاربرد دارد. در عصر حاضر، پیشرفت فناوری‌های کامپیوتری باعث افزایش دقت، بهره‌وری و سهولت انجام این مطالعات شده و ابزارهای مختلفی برای اتصال مولکولی در دسترس قرار گرفته‌اند[1].

نرم‌افزار AutoDock یکی از این ابزارهاست که با بهره‌گیری از الگوریتم‌های ژنتیکی و کمینه‌سازی تابع امتیازدهی، امکان پیش‌بینی اتصال لیگاندها با ساختارهای مختلف را فراهم می‌کند. [2]

AutoDock مجموعه‌ای از نرم افزارهای متن باز رایگان است. همچنین این مجموعه برای داکینگ محاسباتی و غربالگری مجازی مولکول‌های کوچک در برابر گیرنده‌های ماکرومولکولی کاربرد دارد.[3]

این مجموعه درحال حاضر شامل ابزارهای مکمل زیرمی‌باشد:

AutoDock : یک برنامه داکینگ محاسباتی می‌باشد که برپایه الگوریتمی برای محاسبه انرژی آزاد اتصال و روش جستجوی سریع مبتنی بر الگوریتم زنتیکی لامارکی عمل می‌کند . برای محاسبه نحوه اتصال لیگاندها باساختارهای مختلف و کاهش انرژی سیستم برای تعیین اتصال بهینه , مورد استفاده قرارمی‌گیرد.[4]

AutoDock vina : این ابزار , یک برنامه داکینگ مولکولی اماده به کارمی‌باشدکه براساس یک تابع امتیازدهی ساده و جستجوی سریع تطبیقی مبتنی بر بهینه سازی گرادیان عمل می‌کند.[6][5]

Raccoon2: یک ابزار گرافیکی می‌باشد. در غربالگری و تجزیه و تحلیل مجازی کاربرد دارد.[7]

AutoLigand : برنامه‌ای برای پیش بینی مکان های بهینه اتصال لیگاند به گیرنده هاست .[8]

AutoDock Tools: یک ابزار گرافیکی است که برای آماده سازی مختصات , داکینگ و تجزیه و تحلیل مورد استفاده قرار می‌گیرد.[9]

AutoDock به طور گسترده در تحقیقات و کشف دارومورد استفاده قرار گرفته و این مجموعه به صورت رایگان در دسترس است.

بااین حال ,برای تسهیل انجام فرایند داکینگ و مدیریت مراحل مختلف ان ,ابزارهای دیگری نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند که یکی از آنها PyRx است . این ابزار ,امکان شناسایی لیگاندها با تمایل اتصال بالاتر به پروتئین هدف را فراهم می‌کند . شیمی‌دانان بااستفاده از این ابزار می‌توانند غربالگری مجازی را در محیط های مختلف انجام دهند . همچین به کاربران در تمامی مراحل از این فرایند کمک می‌کند. علاوه براین , امکاناتی برای نمایش نتایج و تجسم ساختارهای مولکولی در PyRxوجوددارد که درفرایند طراحی منطقی دارو اهمیت دارد.[10]

در نهایت، داکینگ مولکولی داده‌ها و پارامترهای اتصال را فراهم می‌کند . این اطلاعات پایه‌ای برای طراحی منطقی دارو و توسعه ترکیبات جدید می‌باشد .

دراین مقاله , به بررسی و مقایسه‌ی نرم افزارهای AutoDock وPyRX و نقش انها در داکینگ مولکولی می‌پردازیم.

AutoDock.1

این روش مجموعه ای از برنامه های خط فرمان می‌باشد. از آن برای پیش بینی ترکیبات اتصال یک لیگاند کوچک انعطاف پذیر به یک هدف ماکرومولکولی که ساختارآن مشخص می‌باشد , استفاده می‌شود .

AutoDock بااستفاده از یک شبکه از پیش تعیین محاسبه شده , انرژی اتصال را سریع ارزیابی می‌کند .ابتدا حالت‌های مختلف قرارگیری لیگاند در محل اتصال پروتئین را بررسی می‌کند و پس از محاسبه انرژی حالات مختلف , پایدارترین وضعیت اتصال را پیدامی‌کند .

برای موثر بودن داکینگ , دو مورد لازم است :

۱- یک تابع امتیاز دهی که انرژی واقعی برهمکنش های زیستی را منعکس کند .

۲- یک روش جستجوکه نتیجه قابل اعتماد ارائه دهد .

در اوایل توسعه مجموعه AutoDock تصمیم گرفته شد که تابع امتیازدهی , برپایه روش‌های فیزیکی ساخته شود . چالش اصلی ایجاد تعادلی بین دقت محاسباتی و سرعت محاسبه در فرایند داکینگ بوده است .[11]
سی سال پیش , AutoDock به عنوان اولین روش برای پیش بینی اتصال لیگاندهای انعطاف پذیر با پروتئین‌ها ارائه شد. درآن دوران ,به دلیل نوپا بودن ساختارهای محاسباتی ,روش های پیش بینی ساختارهای زیست مولکولی , بسیار محدود بود .[11]

اولین نسخه از AutoDock, دو مورد را باهم ترکیب کرد : ارزیابی انرژی به روش حجمی و روش جستجوی بازپخت شبیه سازی .به دلیل محدودیت های سخت افزاری در آن دوران , انعطاف پذیری لیگاند محدود بود. با وجود این محدودیت ها , این رویکرد ,پایه‌ای برای توسعه نسخه‌های پیشرفته‌تر AutoDockفراهم کرد . [11]
پس از گذشت سی سال, هنوزهم AutoDock یکی از ابزارهای اصلی و پرکابرد در زمینه‌های دارویی و داکینگ مولکولی می‌باشد . جستجوی عبارت AutoDock, درپایگاه PubMedcentralبیش از ۷۰۰۰ مقاله و بیش از ۳۰۰۰۰ استناد در Google scholar نشان‌دهنده اهمیت این مجموعه در تحقیقات داکینگ می‌باشد . از کابردهای آن می‌توان به بررسی اتصال لیگاندها به آنزیم , مطالعه اتصال مولکول‌ها به DNA و طراحی و بررسی مهارکننده های دارویی اشاره کرد .[11]

2. PyRx و کاربردآن در داکینگ مولکولی

کشف دارو امروزه یکی از مهم ترین حوزه های تحقیقات زیست پزشکی می‌باشد که میتواند سلامت افراد را بهبود بخشد. ترکیبات شیمیایی کوچک به دلیل توانایی مصرف خوراکی و دسترسی راحت‌تر به نقاط مختلف بدن , بیشتر از ترکیبات بزرگ مانند پروتئین‌ها و آنتی بادی‌ها در طراحی دارو مورد استفاده قرار می‌گیرند . سنتز این ترکیبات , فرصت‌ها و چالش هایی را ایجاد کرده است .آزمایش تمامی ترکیبات ممکن روی انسان , بسیار پرهزینه و زمان بر خواهد بود ؛ به همین دلیل غربالگری مجازی نقش مهمی در شناسایی لیگاندهای مناسب در کشف دارو دارد .[12]
PyRxیک نرم‌افزار متن باز است در غربالگری مجازی مورد استفاده قرار می‌گیرد و در تمامی مراحل , ازآماده سازی داده تا تحلیل نتایج کمک می‌کند. این نرم افزار امکان بررسی اتصال ترکیبات کوچک به اهداف ماکرومولکولی را فراهم می‌کند .[14][13] از جمله امکانات PyRx می‌توان به رابط کاربری آسان , قابلیت مدیریت داده ها مانند صفحه گسترده شیمیایی و موتور تجسم قوی برای مشاهده تحلیل ساختارهای مولکولی اشاره کرد . این ویژگی‌ها , PyRx را به ابزاری ارزشمند برای طراحی داروی رایانه‌ای تبدیل کرده است [13] . برای مثال , ساختار سه‌بعدی نورآمینیداز ویروس آنفولوانزا به عنوان هدف انتخاب شد . لیگاندهای زانامیویر , سیالیک اسید و ساکارز با استفاده از PyRx غربالگری شدند تا بهترین ترکیبات از نظر اتصال به هدف شناسایی شوند .[16][15]

3.مقایسه AutoDock و PyRx

نرم افزار AutoDock یک خط فرمان است در حالی که PyRx دارای یک رابط گرافیکی آسان می‌باشد . هردو در فرایند داکینگ مولکولی کاربرد دارند .
نرم افزار AutoDock امکان پیش بینی اتصال لیگاندهای انعطاف پذیر به پروتئین‌ها و DNA را دارد اما PyRx قادر به شناسایی لیگاندها با تمایل اتصال بالا به پروتئین هدف هستند . در مدیریت فرایند داکینگ , AutoDock نیاز به تنظیمات دستی و دانش فنی دارد , اما PyRx در تمامی مراحل از آماده سازی تا تحلیل نتایج به کاربر کمک می‌کند.
علاوه براین PyRx دارای موتور تجسم قوی است برای مشاهده ساختارهای مولکولی می‌باشد .

4. جمع بندی

داکینگ مولکولی , ابزاری کلیدی در کشف داروست و نرم افزارهای AutoDock و PyRx هردو کاربرد گسترده ای در آن دارند . AutoDockبا خط فرمان و کنترل دقیق فرایند , برای کاربرانی که دانش فنی و همچنین تجربه قبلی در کار با این نرم افزار دارند , بهتر است ؛ در حالی که PyRx با رابط گرافیکی آسان و امکانات تجسم و مدیریت داده ها , فرایند داکینگ را ساده و سریع می‌کند . انتخاب بین این دو نرم افزار , بستگی به نیاز مطالعه و تجربه کاربر دارد .

5. منابع

1. Pagadala NS, Syed K, Tuszynski J. Software for molecular docking: a review. Biophysical reviews. 2017 Apr;9(2):91-102.

2. Lazarova M. Virtual screening models, methods and software systems. International Scientific Conference Computer Science, (2008), pp 55-60

3. Forli S, Huey R, Pique ME, Sanner MF, Goodsell DS, Olson AJ. Computational protein–ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. Nature protocols. 2016 May;11(5):905-19.

4. Goodsell DS, Olson AJ. Automated docking of substrates to proteins by simulated annealing. Proteins: Struct Funct Genet. 1990; 8:195–202. [PubMed: 2281083]
5. Morris GM, et al. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function. J Comp Chem. 1998; 19:1639–1662.
6. Trott O, Olson AJ. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. J Comput Chem. 2010; 31:455 461.10.1002/jcc.21334 [PubMed: 19499576
7. Forli. Raccoon for Processing Virtual Screening. 2013. http://autodock.scripps.edu/resources/raccoon
8. Harris R, Olson AJ, Goodsell DS. Automated prediction of ligand-binding sites in proteins. Proteins. 2008; 70:1506–1517.10.1002/prot.21645 [PubMed: 17910060]
9. Morris GM, et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. J Comput Chem. 2009; 30:2785–2791.10.1002/jcc.21256 [PubMed: 19399780]
10. Ayodele PF, Bamigbade A, Bamigbade OO, Adeniyi IA, Tachin ES, Seweje AJ, Farohunbi ST. Illustrated procedure to perform molecular docking using PyRx and Biovia discovery studio visualizer: a case study of 10kt with atropine. Progress in Drug Discovery & Biomedical Science. 2023 Dec 20;6(1).
11. Goodsell DS, Sanner MF, Olson AJ, Forli S. The AutoDock suite at 30. Protein Science. 2021 Jan;30(1):31-43.
12. Swinney, D.C., and Anthony, J. (2011) How were new medicines discovered? Nat Rev Drug Discov. 10, 507-19.

13. Dallakyan S, Olson AJ. Small-molecule library screening by docking with PyRx. InChemical biology: methods and protocols 2014 Dec 22 (pp. 243-250). New York, NY: Springer New York.
14. Ounthaisong U, Tangyuenyongwatana P. Cross-docking study of flavonoids against tyrosinase enzymes using PyRx 0.8 virtual screening tool. TJPS. 2017;41(2017).
15. Varghese, J.N., et al. (1992) The structure of the complex between influenza virus neuraminidase and sialic acid, the viral receptor. Proteins. 14, 327-32
16. McKimm-Breschkin, J.L. (2013) Influenza neuraminidase inhibitors: antiviral action and mechanisms of resistance. Influenza Other Respi Viruses. 7, 25-36.